

# 利奈唑胺用于连续肾脏替代治疗下脓毒症休克患者的药学监护

范盾聪, 张蓓霞, 杨玲英

(浙江省海宁市人民医院药剂科, 海宁 314400)

**摘要** **目的** 探讨临床药师面对利奈唑胺治疗连续肾脏替代治疗(CRRT)下脓毒症休克患者, 如何调整其剂量及开展药学监护。**方法** 回顾性分析临床药师参与1例CRRT下脓毒症休克患者使用利奈唑胺的治疗过程。**结果** 临床药师建议减少利奈唑胺剂量为400 mg, q12h, 同时加强血小板监测, 医师采纳, 取得很好疗效, 同时避免药物治疗中潜在的风险。**结论** 临床药师协助医生完善利奈唑胺在CRRT下个体化治疗方案, 提高临床治疗的合理性、安全性、有效性。

**关键词** 利奈唑胺; 脓毒症休克; 连续肾脏替代治疗; 连续静脉-静脉血液透析滤过

**中图分类号** R978.1; R951

**文献标识码** B

**文章编号** 1004-0781(2018)06-0758-03

**DOI** 10.3870/j.issn.1004-0781.2018.06.025

利奈唑胺是第1个人工合成并应用于临床的新型噁唑烷酮类抗菌药物, 主要抑制细菌蛋白质合成的最早阶段, 其对葡萄球菌属、肺炎链球菌属、肠球菌属细菌均具有高度的抗菌活性, 且与其他抗菌药物无交叉耐药性<sup>[1]</sup>, 是目前治疗脓毒症休克等重症感染的首选之一。脓毒症休克时患者组织灌注不足, 约一半患者因为脓毒症合并急性肾损伤, 在重症医学科(ICU)会采取连续肾脏替代疗法(continuous renal replacement therapy, CRRT)的治疗方式替代肾脏工作。然而, 此法会一定程度上改变利奈唑胺的药动学特点, 同时增加不良反应发生率<sup>[2]</sup>。此类患者如何调整给药方案, 发挥抗菌药物疗效的同时避免不良反应的发生, 值得临床探讨。临床药师通过参与1例CRRT下屎肠球菌血流感染患者使用利奈唑胺抗感染的治疗, 充分发挥自身在药学知识方面的优势, 协同医师优化治疗方案, 更好地为临床服务。

## 1 病例概况

患者, 男, 72岁, 体质量约43 kg, 因“反复上腹部疼痛4个月余, 加重伴下肢水肿1个月”, 入我院中医科治疗。腹部增强CT、磁共振提示: 胰腺颈部占位伴胰管梗阻性扩张, 考虑为胰腺癌, 诊断“胰腺恶性肿瘤”。因发热, 胸闷气促, 低氧血症, 给予气管插管, 收住ICU。入科体检: 药物镇静镇痛状态, 镇静-躁动评分(SAS)2分。体温37℃, 心率121次·min<sup>-1</sup>, 血压

106/54 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa), 气管插管, 呼吸机辅助通气, 吸入氧浓度(FIO<sub>2</sub>)40%, 血氧饱和度(SpO<sub>2</sub>)96%, 颈静脉怒张, 双肺满布干湿啰音及痰鸣音, 腹软, 双下肢轻度凹陷性水肿。辅助检查, 血常规: 白细胞计数(WBC)13.9×10<sup>9</sup>·L<sup>-1</sup>, 嗜中性粒细胞比例(N)90.6%, 血小板计数(PLT)307×10<sup>9</sup>·L<sup>-1</sup>。降钙素原(PCT)5.89 ng·mL<sup>-1</sup>, 超敏C反应蛋白(CRP)157.6 mg·L<sup>-1</sup>。肝肾功能: 丙氨酸氨基转移酶(ALT)25 U·L<sup>-1</sup>, 天冬氨酸氨基转移酶(AST)80 U·L<sup>-1</sup>, 总胆红素(T-BiL)12.1 μmol·L<sup>-1</sup>, 白蛋白(ALB)26.1 g·L<sup>-1</sup>, 肌酐(Scr)96 μmol·L<sup>-1</sup>。胸部+上下腹盆腔CT平扫示: ①两肺多发感染性病变, 两侧胸腔少量积液。②胰腺癌, 伴肝内外胆管及胰管扩张, 腹膜后淋巴结多发增大考虑。③肝硬化, 脾肿大, 食道下段贲门区及脾门部静脉曲张。入科诊断: ①胰腺恶性肿瘤; ②慢性支气管炎伴感染; ③肝功能异常。

## 2 诊疗经过

入科第1天, 给予头孢哌酮/舒巴坦钠2.0 g, 静脉滴注, q8h, 抗感染, 同时予维生素K<sub>1</sub>促凝血因子生成, 其他予维持血压、抑酸护胃、止咳化痰及护肝等对症治疗。因患者少尿, Scr值持续升高, 治疗第2天起调整头孢哌酮/舒巴坦钠剂量为2.0 g, 静脉滴注, q12h。随后患者CRP、PCT略有下降, 但WBC呈上升趋势, 且持续低热, 有脓性黄痰, 量多。多次血培养及痰培养结果均为阴性。胸部CR提示: 左全肺及右肺中下野可见片状模糊影, 两侧肺门结构模糊, 两肺多发性感染性病变考虑。治疗第7天, 患者Scr进一步升高至205 μmol·L<sup>-1</sup>, 床边行CRRT治疗, 模式: 连续静脉-静脉血液透析(CVVHDF), 每天维持24 h, 置换液1 200 mL·h<sup>-1</sup>, 透析液1 500 mL·h<sup>-1</sup>, 血流

**收稿日期** 2017-03-14 **修回日期** 2017-04-05

**作者简介** 范盾聪(1983-), 女, 浙江海宁人, 主管药师, 学士, 研究方向: 临床药学。电话: 0573-89230305, E-mail: 183130878@qq.com。

**通信作者** 杨玲英(1965-), 女, 浙江海宁人, 主任药师, 研究方向: 临床药学。电话: 0573-89230305, E-mail: 515965325@qq.com。

120 mL · h<sup>-1</sup>,超滤率 400 mL · h<sup>-1</sup>。随后患者无发热,PCT 逐渐下降至 0.53 ng · mL<sup>-1</sup>,WBC、CRP 也呈下降趋势,肾功能好转。治疗第 11 天夜间,患者突发低热,血常规提示:WBC 12.5 × 10<sup>9</sup> · L<sup>-1</sup>,N 92.4%,PLT 95 × 10<sup>9</sup> · L<sup>-1</sup>。生化指标:PCT 5.86 ng · mL<sup>-1</sup>,CRP 107.1 mg · L<sup>-1</sup>,ALB 28.8 g · L<sup>-1</sup>,Scr 105 μmol · L<sup>-1</sup>;血压 97/43 mmHg(去甲肾上腺素维持)。血培养报告:屎肠球菌(半数抑制浓度:万古霉素 ≤ 0.5 mg · L<sup>-1</sup>;利奈唑胺 2 mg · L<sup>-1</sup>),脓毒症休克明确。考虑到万古霉素对肾功能的影响,会诊拟予利奈唑胺 600 mg,q12h,静脉滴注。药师建议减少利奈唑胺剂量为 400 mg,q12h,同时加强 PLT 监测。医师采纳药师意见。利奈唑胺抗感染期间,患者体温正常,各项炎症指标下降。至治疗第 20 天,患者体温 36.1 °C,PCT 0.08 ng · mL<sup>-1</sup>,WBC 5.2 × 10<sup>9</sup> · L<sup>-1</sup>,N 82.2%,CRP 63.5 mg · L<sup>-1</sup>,PLT 72 × 10<sup>9</sup> · L<sup>-1</sup>。患者感染控制,停用利奈唑胺,转普通病房继续治疗。

### 3 治疗方案分析及药学监护

**3.1 利奈唑胺剂量调整分析** 利奈唑胺是目前治疗革兰阳性菌感染的最有效的药物之一,尤其是对肾功能不全及重症患者,因其肾毒性较万古霉素轻。利奈唑胺治疗成人革兰阳性球菌的常规剂量为 600 mg,q12h,其约 30%原型经过肾脏排泄,由于分子量小(337 000),蛋白结合率低(30%),CRRT 下被清除约 30.0%,一般认为肾功能不全及透析患者无需调整给药剂量<sup>[3]</sup>。《热病》推荐 CRRT 下给予 600 mg,q12h。本例患者肠球菌血流感染致脓毒症休克,合并肾损伤,予床边 CVVHDF 治疗。近来研究数据显示,CRRT 的各种方式对利奈唑胺药动学影响不尽相同,CVVHDF 一定程度上会改变利奈唑胺的药动学特点,目前尚无统一的临床数据。药师通过查阅 Pubmed,检索到 4 例个案报道,其中 3 例认为 CVVHDF 虽然可以清除部分利奈唑胺,但对血药浓度的影响不大,无需调整给药剂量<sup>[4-6]</sup>。还有 1 例个案报道<sup>[3]</sup>,1 例耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)感染的老年患者,CVVHDF 下予静脉利奈唑胺 600 mg,q12h,发生血小板减少,提出是否可以根据肾功能调整剂量。研究显示,虽然透析可以清除部分利奈唑胺,但是不足以抵消因肾衰竭而导致的药物蓄积,如果使用常规剂量,很容易因药物蓄积而产生严重不良反应,建议透析患者须调整利奈唑胺使用剂量<sup>[7]</sup>。2016 年 ROAER 等<sup>[8]</sup>小样本研究数据显示,CVVHDF(15 mL · kg<sup>-1</sup> · h<sup>-1</sup>+15 mL · kg<sup>-1</sup> · h<sup>-1</sup>)下显著影响利奈唑胺的药动学,可降低利奈唑胺临床疗效药动学/药效学(PK/PD)预测指标[在最低抑菌

浓度(MIC)=2 mg · L<sup>-1</sup>下,24 h 用药物浓度-时间曲线下面积(AUC<sub>24</sub>)与 MIC 比值>80]的达标率(PTA)。并且随着体质量的增加,PTA 降低,提示体质量是利奈唑胺药动学的重要影响参数。ABE 等<sup>[9]</sup>通过合并体质量 30~191 kg 的 455 例患者的临床数据,建立群体药动学模型,结果显示利奈唑胺的体内清除率及表观分布容积均与患者体质量密切相关。该结果随后被 TSUJI 等<sup>[10]</sup>进一步证实,认为患者体质量、肾小球滤过率、血红蛋白、血清转氨酶等群体药动学参数,均可影响利奈唑胺的清除率和分布容积。体质量较轻患者予常规剂量,可使暴露量增加,从而增加相关不良反应发生率。

本例患者床边行 CVVHDF 治疗,体质量较轻,约为 43 kg,以上均可影响利奈唑胺在体内的清除及分布容积。我院不具备血药浓度监测条件,药师建议根据日本学者 MATSUMOTO 等<sup>[11]</sup>推荐的利奈唑胺群体药动学模型,以及 CVVHDF 下抗菌药物剂量调整原则<sup>[12]</sup>,制定利奈唑胺的给药剂量。本例患者药敏试验提示利奈唑胺 MIC 为 2 mg · L<sup>-1</sup>,根据临床疗效预测指标 AUC/MIC ≥ 100,根据公式(1)计算 AUC<sub>24</sub>达 200 mg · h · L<sup>-1</sup>的浓度要求 C<sub>min</sub> ≥ 3.6 mg · L<sup>-1</sup>。

$$AUC_{24} = 18.2 \times C_{\min} + 134.4 \quad (1)$$

故设定患者维持血药浓度 C<sub>min</sub>为 4 mg · L<sup>-1</sup>,根据以下公式推算本例患者的给药剂量。

$$C_{cr} = (140 - \text{Age}) \times BW / (0.818 \times \text{Scr}) \quad (2)$$

代入数字,C<sub>cr</sub> = (140 - 72) × 43 / (0.818 × 105) ≈ 34 mL · min<sup>-1</sup>

$$CL = 0.0258 \times C_{cr} + 2.03 \quad (3)$$

$$R \text{ (mg} \cdot \text{d}^{-1}\text{)} = CL \times AUC_{24} \quad (4)$$

代入数字,R = (0.0258 × C<sub>cr</sub> + 2.03) × (18.2 × C<sub>min</sub> + 134.4) = (0.0258 × 34 mL · min<sup>-1</sup> + 2.03) × (18.2 × 4 mg · L<sup>-1</sup> + 134.4) ≈ 600 mg · L<sup>-1</sup>

R 为体内每日清除量,C<sub>cr</sub>为肌酐清除率,Age 为年龄,BW 为体质量,Scr 为肌酐值,CL 为药物体内清除率,AUC<sub>24</sub>为 24 h 药时曲线下面积,C<sub>min</sub>维持血药浓度。

患者 CVVHDF 下,前置换液流量 1 200 mL · h<sup>-1</sup>,透析液流量 1 500 mL · h<sup>-1</sup>,超滤率 400 mL · h<sup>-1</sup>,根据公式:

$$CL_{HDF} = (Q_f + Q_d) \times S_d \quad (5)$$

$$S_d \approx 1 - PB \quad (6)$$

代入数字,CL<sub>HDF</sub> = (1 200 mL · h<sup>-1</sup> + 1 500 mL · h<sup>-1</sup> + 400 mL · h<sup>-1</sup>) × (1 - 31%) ≈ 2.0 mL · h<sup>-1</sup>

$$R_{\text{HDF}} = CL_{\text{HDF}} \times C_{\text{min}} \times 24 \text{ h} \quad (7)$$

代入数字,  $R_{\text{HDF}} = 2.0 \text{ mL} \cdot \text{h}^{-1} \times 4 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1} \times 24 \text{ h} = 192 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$

$R_{\text{HDF}}$  为 CVVHDF 每日清除量,  $CL_{\text{HDF}}$  为 CVVHDF 清除率,  $Q_r$  为置换液流量,  $Q_d$  透析液流量,  $S_d$  为 CVVHDF 滤过系数, PB 为蛋白结合率。

$$R_{\text{总}} = R + R_{\text{HDF}} = 600 + 192 = 792 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1} \quad (8)$$

计算 CVVHDF 可清除利奈唑胺约  $192 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 。故药师建议给予患者利奈唑胺总日剂量为  $792 \text{ mg}$ 。为方便给药, 医师最后予利奈唑胺  $400 \text{ mg}$ , q12h, 静脉滴注。

**3.2 药学监护** 利奈唑胺虽然一般只发生轻度的不良反应, 但应警惕骨髓抑制, 尤其是 PLT 减少的发生。文献报道高龄、长疗程、肾功能不全、低基础 PLT 计数和原发病危重程度高等因素是利奈唑胺导致 PLT 减少的危险因素<sup>[13]</sup>。本例患者脓毒症休克合并肾损伤行 CRRT 治疗, 且基础 PLT 计数低, 药师建议加强监测患者炎症指标及 PLT、血红蛋白指标。一旦出现 PLT 减少、中性粒细胞减少等情况, 应立即停药, 并及时对症治疗。同时建议在使用过程中, 及时补充维生素 B<sub>6</sub> 以预防利奈唑胺引起的贫血。研究显示, 利奈唑胺的使用时间 >10 d, 可增加发生 PLT 减少的风险<sup>[14]</sup>。提醒医生, 不要超过利奈唑胺的推荐疗程。患者在利奈唑胺治疗 8 d 后, 感染控制, PLT 计数略有下降, 停用利奈唑胺转普通病房继续治疗。

#### 4 结束语

CVVHDF 下患者对利奈唑胺药动学变化差异大, 同时危重患者之间存在一定的个体差异, 既要保证发挥疗效, 又要避免药物蓄积导致不良反应。在不具备血药浓度监测的技术下, 如何调整利奈唑胺的剂量需格外谨慎。临床药师通过参与 1 例利奈唑胺治疗 CVVHDF 下脓毒症休克患者的治疗, 充分利用药学专业知识, 协助医生制定合理的个体化治疗方案, 同时为患者提供有效的药学监护, 确保患者临床用药安全、有效。

#### 参考文献

- [1] CERCENADO E, GARCÍA-GARROTE F, BOUZA E. *In vitro* activity of linezolid against multiply resistant Gram-positive clinical isolates [J]. J Antimicrob Chemother, 2001, 47(1): 77-81.
- [2] MATSUMOTO K, TAKESHITA A, IKAWA K, et al. Higher linezolid exposure and higher frequency of thrombocytopenia in patients with renal dysfunction [J]. Int J Antimicrob Agents, 2010, 36(2): 179-181.
- [3] COSSU A P, MUSU M, MURA P, et al. Linezolid-induced

thrombocytopenia in impaired renal function: is it time for a dose adjustment? A case report and review of literature [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2014, 70(1): 23-38.

- [4] MAURO LS, PELOQUIN C A, SCHMUDE K, et al. Clearance of linezolid via continuous venovenous hemodiafiltration [J]. Am J Kidney Dis, 2006, 47(6): 83-86.
- [5] KRAFT M D, PASKO D A, DEPESTEL D D, et al. Linezolid clearance during continuous venovenous hemodiafiltration: a case report [J]. Pharmacotherapy, 2003, 23(8): 1071-1075.
- [6] CARCELERO E, SOY D, GUERRERO L, et al. Linezolid pharmacokinetics in patients with acute renal failure undergoing continuous venovenous hemodiafiltration [J]. J Clin Pharmacol, 2012, 52(9): 1430-1435.
- [7] HIRAKI Y, TSUJI Y, MISUMMI N, et al. Pharmacokinetics and elimination efficiency of linezolid during dialysis [J]. Ren Fail, 2013, 35(3): 418-420.
- [8] ROAER C, MULLER L, WALLIS S C, et al. Population pharmacokinetics of linezolid in critically ill patients on renal replacement therapy: comparison of equal doses in continuous venovenous haemofiltration and continuous venovenous haemodiafiltration [J]. J Antimicrob Chemother, 2016, 71(2): 464-470.
- [9] ABE S, COWORKER K, CIRINCIONE B, et al. Population pharmacokinetic analysis of linezolid in patients with infectious disease: application to lower body weight and elderly patients [J]. J Clin Pharmacol, 2009, 49(9): 1071-1078.
- [10] TSUJI Y, YUKAWA E, HIRAKI Y, et al. Population pharmacokinetic analysis of linezolid in low body weight patients with renal dysfunction [J]. J Clin Pharmacol, 2013, 53(9): 967-973.
- [11] MATSUMOTO K, SHIGEMI A, TAKESHITA A, et al. Analysis of thrombocytopenic effects and population pharmacokinetics of linezolid: a dosage strategy according to the trough concentration target and renal function in adult patients [J]. Int J Antimicrob Agents, 2014, 44(3): 242-247.
- [12] CHOI G, GOMERSALL CD, TIAN Q, et al. Principles of antibacterial dosing in continuous renal replacement therapy [J]. Blood Purif, 2010, 30(3): 195-212.
- [13] 穆玉, 范春芳, 朱铁梁, 等. 重症患者利奈唑胺所致血小板减少危险因素分析 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2012, 12(1): 10-14.
- [14] ATTASSI K, HERSHBERGER E, ALAM R, et al. Thrombocytopenia associated with linezolid therapy [J]. Clin Infect Dis, 2002, 34(5): 695-698.